UNIVERSITE DE PARIS V RENE DESCARTES
FACULTE DE MEDECINE COCHIN PORT-ROYAL

Année 1973 N° 61

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

B R E T O N Daniel, Jean, Gérard
né le 10 Mai 1937 à PARIS (12è)

Présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS D'UN CAS DE MENINGOCOCCIE FULMINANTE

-o-

Réflexions sur la conduite du traitement

Président : Professeur Stéphane THIERRY

UNIVERSITE DE PARIS V RENE DESCARTES
FACULTE DE MEDECINE COCHIN PORT-ROYAL

Année 1973 N°

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E
(Diplôme d'Etat)

par

B R E T O N Daniel, Jean, Gérard
né le 10 Mai 1937 à PARIS (12è)

Présentée et soutenue publiquement le

A P R O P O S D ' U N C A S D E M E N I N G O C O C C I E F U L M I N A N T E

-o-

Réflexions sur la conduite du traitement

Président : Professeur Stéphane THIEFFRY

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes parents,

A mes frères,

A tous les miens,

A tous mes amis,

A Monsieur le Professeur Stéphane THIEFFRY
Professeur de Clinique de Pédiatrie et de Puériculture
Médecin de l'Hôpital Saint-Vincent-de-Paul

Qui a bien voulu nous faire le grand honneur de présider cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543920_0028

A Monsieur le Docteur Claude ROY
Médecin-Chef du Service de Pédiatrie
du Centre Hospitalier de Bourges,

Qui nous a chaleureusement accueilli dans son Service,

A qui nous devons le sujet de cette thèse,

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre vive gratitude pour son enseignement quotidien pendant notre Internat et pour ses précieux conseils au cours de la rédaction de ce travail.

A tous nos Maîtres des Hôpitaux de Paris et de Bourges.

A PROPOS D'UN CAS

DE

MENINGOCOCCIE FULMINANTE

—o—o—

Réflexions sur la conduite
du traitement

I. - Introduction..... p. 1

II. - Observation..... p. 3

Schémas ..... p. 18

Tableaux ..... p. 21

III. - Historique. - Nosologie ..... p. 25

IV. - Etude clinique..... p. 28

V. - Données anatomo-pathologiques ..... p. 32

VI. - Données expérimentales ..... p. 34

VII. - Conception actuelle du traitement ..... p. 40

VIII. - Discussion de l'observation ..... p. 46

IX. - Conclusion ..... p. 52

I

INTRODUCTION

Ayant suivi l'évolution d'une forme sévère de méningococcie fulminante chez une fillette de 21 mois hospitalisée dans le service de pédiatrie du Centre Hospitalier de BOURGES (Cher), au mois de février 1972, nous avons eu l'occasion d'étudier les problèmes thérapeutiques que pose cette affection redoutable lorsqu'elle est traitée en dehors d'une unité de soins intensifs.

Après l'exposé de l'observation et un résumé des données recueillies dans la littérature, nous proposons d'étudier les diverses difficultés que nous avons rencontrées, en nous référant plus spécialement à deux publications :

- "Intérêt de l'héparine dans le traitement du purpura fulminans méningococcique. A propos de trois observations"., par J. CHARLAS, J.-C. THIEFFRY, J.-C. MADELIN, P. DARDENNE, B. MEYER, J. PAUPE. (1970).

- "Les formes fulminantes des méningococcies de l'enfant. Proposition d'un protocole thérapeutique"., par J. SAINT-MARTIN, Y. LE BOUAR, G. HUAULT, M. CLOUP, J. KACHANER, J.-B. JOLY, F. BEAUFILS. (Mai 1972).

II

OBSERVATION

ANTECEDENTS.

L'enfant Claire T... est née le 28 avril 1970, à terme, pesant 3.540 grammes. L'accouchement a été normal, elle a crié immédiatement.

Son développement staturo-pondéral s'est effectué normalement, la station debout a été acquise à 9 mois et demi, la marche à 1 an.

Les vaccinations sont incomplètes : manquent le B.C.G. et la vaccination anti-coquelucheuse. Claire contractera d'ailleurs la coqueluche à l'âge de 18 mois. A part cette maladie, ses antécédents ne comportent que quelques bronchites.

Sa mère (30 ans), son père (29 ans), ses deux frères (5 et 6 ans) sont tous en bonne santé.

Claire elle-même est en bonne santé apparente lorsqu'elle entre dans la maladie, le 15 février 1972.

HISTOIRE DE LA MALADIE.

Chez cette belle enfant de 21 mois, pesant 14 kilos 300, le début a été extrêmement brutal. Découverte au réveil de l'enfant à 8 heures, la fièvre à 40°7 s'accompagne de frissons et d'un grand abattement. Le médecin traitant, ne constatant qu'une simple rougeur du tympan gauche, envisage le diagnostic de pneumopathie aiguë, mais, devant l'aspect alarmant de l'enfant, il décide l'hospitalisation d'urgence.

Examen à l'entrée dans le service.

L'enfant est admise à 10 heures, donc deux heures après le début apparent de sa maladie. D'emblée, son aspect donne une impression de

gravité. L'enfant est pâle et adynamique, la fièvre est à 40°4 et s'accompagne d'une polypnée à 54 mouvements par minute avec léger battement des narines.

Il existe une tachycardie à 152 par minute, régulière ; les pouls périphériques sont bien perçus, il n'y a pas de cyanose.

L'examen clinique du thorax et la radiographie pratiquée d'urgence ne révèlent aucun signe d'atteinte respiratoire.

La conscience est normale, la nuque est souple, les réflexes ostéo-tendineux sont présents.

On note une discrète rhino-pharyngite avec rougeur du tympan gauche et sécheresse de la langue par trouble de la perméabilité nasale.

Le reste de l'examen est négatif, en particulier il n'y a pas de splénomégalie, ni d'hépatomégalie, les aires ganglionnaires sont libres.

Evolution au cours de la première journée. (Voir schéma I).

Dès le début de la deuxième heure d'hospitalisation, un élèment nouveau vient orienter le diagnostic : l'apparition, sur la face antérieure du thorax et les membres supérieurs, de quelques macules rosées, de un à deux millimètres, dont certaines vont prendre rapidement l'aspect de pétéchies. L'hypothèse d'une méningococcie est alors envisagée devant l'association de ces trois signes :

1 - hyperthermie brutale accompagnée de frissons ;

2 - éruption purpurique ;

3 - adynamie et polypnée sine materia faisant craindre l'installation d'un collapsus (la tension artérielle maximale est alors à 7).

Il apparaît un cerne sous-oculaire discret, sans autre signe de déshydratation.

L'enfant est alors placée sur un matelas alternating et l'on procède aux prélèvements pour examen de laboratoire dont les résultats

nous parviennent dans l'après-midi :

- Vitesse de sédimentation : 3 à la première heure.

- Numération et formule sanguine :

  * Globules rouges : 4 150 000 / mm3
  * Hématocrite : 36 %
  * Hémoglobine : 11 g %
  * Globules blancs : 1 900 /mm3
    - polynucléaires neutrophiles : 58 %
    - lymphocytes : 38 %
    - monocytes : 4 %
  * Plaquettes : 260 000 / mm3

- Ionogramme plasmatique :

  * Sodium : 137 Meq / l
  * Potassium : 3,6 Meq / l
  * Chlore : 105 Meq / l
  * Réserve alcaline : 14 Meq / l
  * pH : 7,33

- Liquide céphalo-rachidien :

  * liquide limpide, incolore
  * Chimie :
    - albumine : 0,18 g%o
    - sucre : 1 g %o
    - chlorures : 7,40 g %o

  Cytologie :
    - polynucléaires : 17
    - lymphocytes : 33
    - hématies : 35

  * Bactériologie :
    - germes non observés à l'examen direct
    - cultures en cours qui montreront la présence d'un méningocoque de type B.

Hémoculture et prélèvement pharyngé permettront également d'isoler un méningocoque de type B.

Une perfusion veineuse est installée par l'intermédiaire d'une aiguille placée à l'avant-bras ; elle comporte soluté glucosé à 5 %, électrolytes, kanamycine. Ces diverses manoeuvres sont terminées 2 heures 45 après l'admission et l'on injecte alors, par voie veineuse 100 milligrammes d'hémisuccinate d'hydrocortisone et 400 milligrammes d'ampicilline. Per os, l'enfant reçoit 25 centigrammes d'aspirine et 3 centigrammes de phénobarbital.

A la cinquième heure d'hospitalisation, la conscience est normale, la température s'est abaissée à 38°4, le pouls est à 160 par minute et la tension artérielle à 6 ; il persiste une polypnée à 48 par minute. Depuis son arrivée, l'enfant a uriné (urines perdues au lit) et a émis deux selles liquides.

Le purpura est extensif : apparu 4 heures après la constatation de la fièvre, il atteint les cuisses en 6 heures, recouvre tout le tégument en 10 heures.

Six heures et demie après l'admission, apparaît une cyanose du visage accompagnée de pâleur marquée, les extrémités sont moins chaudes, l'enfant est encore consciente, mais très abattue et son état adynamique est entrecoupé de phases d'agitation. Malgré l'absence d'effondrement tensionnel (la tension artérielle maximale est alors de 6,5), ces signes témoignent de l'installation d'un collapsus. Les pouls périphériques sont toujours bien perçus, la tachycardie (160 par minute) et la polypnée (48 par minute) persistent sans aggravation.

L'enfant est alors placée sous une cloche à oxygène et le remplissage vasculaire est effectué avec 100 grammes de plasma administrés en deux heures.

Dans les vingt heures suivant ce collapsus, seront pratiquées deux transfusions de sang de 100 grammes chacune.

L'hydrocortisone est administrée par l'intermédiaire de la veine perfusée : 200 milligrammes en deux heures, puis 40 milligrammes toutes les quatre heures. Pendant les douze heures suivant le début du collapsus, la dose totale sera de 280 milligrammes, soit 20 milligrammes par kilo pour douze heures.

Le collapsus est corrigé en deux heures : la tension artérielle, après être descendue à 5,5 remonte à 6, puis à 8 trois heures après le début du remplissage vasculaire ; la qualité des battements perçus rend impossible l'appréciation de la tension minimale.

La tachycardie s'élève jusqu'à 180 par minute, mais les pouls périphériques restent aisément perceptibles, la cyanose et la pâleur disparaissent en une heure.

Au total : collapsus sans effondrement tensionnel, apparu six heures et demie après l'hospitalisation, soit un peu plus de trois heures après la première injection d'ampicilline associée à 100 milligrammes d'hydrocortisone.

La fièvre, tombée à 38°4 avant le collapsus, remonte à 40° après sa correction, puis diminue progressivement.

A la onzième heure, la conscience commence à s'altérer, se constitue un état de coma vigile avec alternance de phases d'agitation et d'adynamie.

Pratiquée trois heures après l'installation du collapsus, soit 13 heures après le début de la maladie, une nouvelle numération-formule sanguine montre :

1) une réaction leucocytaire à 20 600 globules blancs par millimètre cube, avec 70 % de polynucléaires neutrophiles et 15 % de formes jeunes appartenant à la lignée myélocytaire ;

2) une diminution du nombre des plaquettes qui, en 9 heures, passe de 260 000 à 170 000.

C'est alors qu'est prise la décision de commencer l'héparinothérapie. Techniquement impossible à ce moment, le bilan de l'hémostase ne sera fait que le lendemain matin. L'héparine est administrée en injections intra-veineuses de 10 milligrammes, répétées toutes les 4 heures ; la première injection est faite 14 heures après l'apparition des premières pétéchies.

En vingt-quatre heures d'hospitalisation le traitement reçu par

l'enfant se résume ainsi :

- plasma : 100 g
- Sang : 200 g
- Soluté glucosé à 5 % : 1300 ml
  - Na Cl : 4,50 g
  - K Cl : 2,50 g
  - Gluconate de calcium : 2 g
- Hémisuccinate d'hydrocortisone : 420 mg

L'antibiothérapie administrée dès l'entrée comporte :

- Kanamycine : 200 mg par 24 heures, ajoutés au soluté perfusé (soit 14 mg/kg/24 heures) ;
- Ampicilline : 2,40 g par 24 heures, sous forme de 6 injections intra-veineuses de 400 mg (soit 200 mg/kg/24 heures).

Situation après 24 heures d'hospitalisation.

1. - La conscience est un peu meilleure : l'enfant est encore lointaine, gémit, mais suit des yeux et réagit par une mimique à l'appel de son prénom.

La nuque est raide. Il n'existe pas de signe neurologique déficitaire : les réflexes ostéo-tendineux sont présents et symétriques, les paires crâniennes sont normales, il n'y a pas de signe de Babinski.

2. - Sur le plan infectieux, la température est à 36°7.

3. - Le purpura est très important, fait d'élèments de taille variable : pétéchies au niveau du thorax et des membres supérieurs, gros élèments de plus de cinq millimètres de diamètre sur les membres inférieurs (face latérale des cuisses et des jambes), des placards ecchymotiques larges de plusieurs centimètres, aux contours déchiquetés, siègent au niveau du menton, du poignet gauche, des genoux et du dos des pieds. Il y a quelques pétéchies sur le voile du palais.

La rate et le foie sont restés de volume normal.

4. - L'hémodynamique est satisfaisante : la tension artérielle est à 10, les pouls périphériques sont tous parfaitement perçus, les extrémités sont chaudes, mais le coeur reste rapide : 160 par minute.

Le recueil des urines est toujours imparfait et ne permet pas de chiffrer avec précision une diurèse qui est estimée abondante.

L'auscultation pulmonaire ne révèle pas de signe de surcharge. Les mouvements respiratoires sont amples, moins rapides qu'à l'entrée : trente par minute.

Les prélèvements sanguins pour étude de l'hémostase sont effectués trois heures après la seconde injection de 10 milligrammes d'héparine, l'enfant ayant reçu également 100 g de plasma lyophilisé et 100 g de sang.

Malgré le taux élevé du fibrinogène : 5,15 grammes par litre, la coagulopathie de consommation est confirmée :

- diminution des facteurs du complexe prothrombobinique
  - * facteur II = 35 %
  - * facteur V = 22 %
  - * facteurs VII + X = 21 %
- temps de Quick : 20 %
- surtout effondrement du chiffre des plaquettes à 29 000 par millimètre cube.

Les produits de dégradation de la fibrine n'ont pas été recherchés.

Temps de Howell : malade : 5'30
témoin : 2'

L'urée sanguine est modérément élevée : 0,64 g/l

Il apparaît une acidose : pH = 7,31 et réserve alcaline : 12 meq. Dans la journée, l'enfant recevra 30 millilitres de soluté bicarbonaté semi-molaire.

Troisième jour de la maladie.

Le matin de cette troisième journée est marqué par l'apparition de signes d'hyperhydratation : oedème des extrémités et des paupières. Les bruits du coeur sont assourdis avec, à la pointe, un bruit de galop intermittent, il persiste une tachycardie à 150 par minute et la tension artérielle est égale à 10,5 - 6,5. L'auscultation ne révèle pas de signe de surcharge pulmonaire, mais le bord inférieur du foie est perçu à un

centimètre au-dessous du rebord costal. Les pouls périphériques sont bien perçus, la diurèse est supérieure à 300 millilitres par 24 heures. L'enfant reçoit 100 microgrammes de digoxine par voie intra-veineuse.

La conscience reste perturbée (elle ne redeviendra complètement normale qu'au neuvième jour). L'enfant est dans un état de coma vigile avec, par moments, agitation et pleurs ; elle ne répond pas à l'appel de son prénom, mais réagit bien aux stimulations douloureuses. L'examen neurologique reste, par ailleurs, exempt de signe anormal, les pupilles sont égales et réagissent à la lumière.

Le purpura n'a pas subi d'extension, les élèments apparus les premiers pâlissent, tandis qu'au niveau des genoux les grands placards ecchymotiques commencent à évoluer vers la nécrose ; il n'apparaît aucun signe d'hémorragie malgré le chiffre encore très bas des plaquettes (46 600 par millimètre cube) et les anomalies persistantes du complexe prothrombinique.

Enfin, une diarrhée, faite de quatre à six selles liquides par jour, existe depuis l'admission. Deux coprocultures, faites les premier et troisième jours, seront négatives.

A l'issue de ces trois premiers jours, on peut faire le bilan suivant :

- cette méningococcie fulminante a comporté un collapsus survenu à la huitième heure d'évolution, maîtrisé en deux heures ; il n'y a pas eu de rechute du collapsus.
- deux problèmes importants persistent :
  * les altérations de la conscience
  * l'hyperhydratation.

Depuis l'entrée, le volume des perfusions a été maintenu aux environs de 100 millilitres par kilo et par 24 heures, tandis que l'alimentation n'a pas été reprise. Antibiotiques et hydrocortisone sont administrés aux doses initiales, mais la posologie de l'héparine a été réduite à 2 milligrammes par kilo et par 24 heures.

Le temps de Howell de la malade reste inférieur au double de celui du témoin, mais les taux des facteurs du complexe prothrombinique sont en augmentation.

Evolution à partir du quatrième jour.

Tandis que se répare le syndrome de coagulopathie de consommation, la conscience est encore altérée et variable, l'enfant suit du regard, a une activité spontanée peu intense, sa déglutition est cependant normale et elle peut boire de l'eau sucrée. L'alimentation va être reprise progressivement à partir du lendemain.

Malgré une diurèse supérieure à 400 millilitres par 24 heures, les signes d'hyperhydratation sont encore notables les quatrième et cinquième jours. Le poids a augmenté de 700 grammes pendant les trois premiers jours. La tension artérielle est égale à 12 - 8.

Le purpura ne s'étend pas.

Par ailleurs, il persiste une diarrhée à coproculture négative.

Le sixième jour, s'amorce une chute pondérale. Les apports liquidiens ont été réduits (500 millilitres en perfusion et 300 per os) et la diurèse dépasse 600 millilitres. Les selles se normalisent. Les taux des facteurs II et VII atteignent 100 %, tandis que le chiffre des plaquettes se restaure plus lentement : 80 000 par millimètre cube. La dose quotidienne d'héparine est alors de 2 milligrammes par kilo.

La persistance d'une discrète raideur de la nuque fait pratiquer un examen de fond d'oeil, qui ne montre aucun signe d'hypertension intracrânienne, et une seconde ponction lombaire :

Liquide céphalo-rachidien le 20.2.72 :

- liquide limpide, incolore
- Chimie :
  * albumine = 0,30 g %o
  * sucre = 1,35 g %o
  * chlorures = 7,60 g %o
- Cytologie :
  * polynucléaires = 7
  * lymphocytes = 8
  * hématies = 235
- Bactériologie :
  * examen direct : germes non observés
  * culture nulle.

La glycémie, ce même jour, est de 1,90 grammes par litre.

Cliniquement, la situation se complique au septième jour d'hospitalisation par l'apparition d'un syndrome cérébelleux associant :

- hypotonie globale
- tremblement en masse des quatre membres
- mouvements oculaires anormaux : secousses pendulaires dans le sens vertical, assez lentes et de grande amplitude.

Ce syndrome, d'intensité variable d'un moment à l'autre de la journée, atteindra son maximum en 24 heures et s'atténuera progressivement pour disparaître au bout d'une semaine.

Le huitième jour, alors que le tableau clinique est dominé par les signes cérébelleux qui viennent d'apparaître, et par l'hyperhydratation persistante (oedèmes des extrémités, tension artérielle maximale atteignant 14), l'état cardiaque et respiratoire est normal, la température est de 37°2, le purpura s'efface régulièrement, aucune tendance hémorragique ne se manifeste. On cesse alors d'administrer la kanamycine, l'hydrocortisone, dont la posologie a été réduite progressivement les trois jours précédents, et l'héparine, bien que les taux des facteurs du complexe prothrombinique aient subi une nouvelle diminution (voir tableau I et schéma II et III).

L'enfant reçoit une alimentation normale et variée, une perfusion de 250 millilitres de soluté glucosé à 5 % n'étant maintenue que pour conserver un abord veineux commode.

Dès le neuvième jour, la situation s'aggrave brusquement. Le matin, la température est de 38°, mais aucun foyer infectieux n'est décélé, les veines perfusées sont cliniquement normales, l'examen cyto-bactériologique des urines est négatif, la bactériurie est nulle.

A quinze heures trente, alors que la température est de 38°4, surviennent des frissons intenses accompagnés de pâleur et de tachycardie à 160 par minute. La tension artérielle est de 11 $\frac{1}{2}$ - 6.

Pâleur et frissons disparaissent en moins d'une heure, mais la fièvre et la tachycardie persistent, il ne se produit pas de collapsus.

Le lendemain, dixième jour, la fièvre semble pouvoir s'expliquer par l'apparition de signes d'atteinte respiratoire : toux et sibilants.

Une épistaxis modérée, unilatérale (narine droite), va durer quelques heures. Elle correspond à la reprise de la coagulopathie de consommation, comme le montre le bilan de l'hémostase pratiquée le matin de ce dixième jour (voir tableau I).

Alors qu'aucune hémorragie ne s'extériorise, hormis l'épistaxis peu abondante déjà signalée, cette reprise de la coagulopathie s'accompagne d'une anémie : en 24 heures, le chiffre des globules rouges passe de 3.870.000 à 2.620.000, l'hématocrite de 32 % à 23 %. Le purpura, au cours de cet épisode, ne subit aucune extension ; il ne sera pas constaté de signe d'hémolyse.

La thérapeutique a comporté une transfusion de 200 grammes de sang frais et, à partir de ce dixième jour, la reprise de l'héparinothérapie à la dose de 60 milligrammes par 24 heures, soit 4 mg/kg/ 24 heures, en injections intra-veineuses pratiquées toutes les quatre heures. Cette posologie sera maintenue sans modification pendant huit jours, puis réduite progressivement en quatre jours (voir tableau I et schémas II et III).

Bien que, cette fois encore, le temps de HOWELL de la malade n'atteigne jamais le double de celui du témoin, cette héparinothérapie se montre efficace : la réascension des taux des facteurs de coagulation se fera rapidement, dépassant, comme il est habituel, le chiffre normal. Ce retour à un taux de 100 % se produira en 24 heures pour le facteur V, en 4 jours pour les facteurs VII + X et en 6 jours pour le facteur II. Le chiffre des plaquettes sera normalisé en trois jours.

Un autre problème s'est posé au cours de cette dixième journée de traitement, celui de l'état cardiaque. La tachycardie persiste, à 160 par minute, donc plus élevée que ne le voudrait la fièvre qui reste inférieure à 38°5. De plus, apparaît un souffle systolique peu intense, siégeant au foyer tricuspidien et irradiant le long du bord gauche du sternum, jusqu'au foyer pulmonaire, s'accompagnant d'un éclat du deuxième bruit au foyer tricuspidien et à la pointe.

Il n'a pas été possible de déterminer l'origine de ce souffle qui a persisté 48 heures, il s'agissait probablement d'un souffle fonctionnel lié à l'anémie.

Quant à la tachycardie, elle va durer une semaine, sans signe clinique de défaillance cardiaque. Trois injections intra-veineuses de 100 microgrammes de digoxine furent pratiquées en 48 heures. Les électro-cardiogrammes ont montré que cette tachycardie sinusale ne s'accompagnait d'aucune anomalie des complexes.

Dernier trouble apparu le dixième jour, pendant quelques heures, la respiration s'est faite sur un mode anormal : mouvements amples, lents (12 par minute), avec une pose entre chaque temps évoquant la dyspnée de Kussmaul. Les prélèvements sanguins n'ont pas permis de déterminer le pH et la réserve alcaline.

La fièvre va persister une semaine. Un ensemble de constatations cliniques et biologiques va permettre de l'attribuer à une affection virale intercurrente :

- toux rauque traduisant une laryngite
- signes de bronchite à l'auscultation du thorax
- diarrhée à coproculture négative
- deux hémocultures négatives
- vitesse de sédimentation élevée (le 12ème jour)
  - * 1ère heure = 83
  - * 2ème heure = 116
- leucopénie atteignant, le même jour, 3200 leucocytes par millimètre cube
  - * polynucléaires neutrophiles = 53 %
  - * lymphocytes = 30 %
  - * monocytes = 17 %

A la même période, apparaissent d'autres localisations infectieuses, notées à partir du douzième jour : dermite du siège, muguet buccal, puis, malgré le matelas alternating, deux petites escarres dorsales ; enfin, pyo-dermite du cuir chevelu dans la région occipitale.

Au treizième jour, de traitement, l'apparition d'une éruption faite de macules rosées, siégeant aux mains et à la face, a fait suspecter une allergie à l'ampicilline ; cet antibiotique a donc été supprimé et remplacé par la gentamicine à la dose de 14 milligrammes par 24 heures, ajoutée à la perfusion intra-veineuse.

Enfin, dès la fin de la seconde semaine, se manifestent les conséquences trophiques de cette maladie gravissime et de la carence d'apport protidique pendant les premiers jours :

- fonte musculaire importante
- atteinte articulaire, sous forme d'un enraidissement sans ankylose vraie, atteignant les grosses articulations des quatre membres : épaule, coudes, hanches et genoux.

L'ensemble de ces facteurs entraînera pendant quelques jours une attitude en flexion des membres inférieurs qui cèdera complètement à la kinésithérapie.

Les lésions cutanées, elles aussi, guériront complètement, la chute des escarres pré-rotuliennes se produira au bout d'un mois et demi.

Du dix-septième au dix-neuvième jours, une phase de polyurie a permis la fonte des oedèmes, entraînant une chute rapide du poids : un kilo en trois jours, le poids minimum ayant été de 12 kilos 750 le 21ème jour. Cette polyurie a persisté encore trois jours, atteignant 1500 millilitres par 24 heures, démasquant la fonte musculaire et créant des signes de déshydratation : cernes oculaires, pli cutané persistant, malgré une augmentation des apports liquidiens (voir tableau III).

A partir du vingt-sixième jour débute la période de convalescence. L'état de l'enfant ne nécessite plus de perfusion, son état d'hydratation et sa diurèse se sont normalisés, elle s'alimente correctement. Le traitement se limite à :

- vitamines A et D
- suspension de nystatine : 600.000 unités/24 heures
- ampicilline : 1 gramme/24 heures en injections intramusculaires, antibiothérapie supportée sans le moindre signe d'intolérance, malgré l'éruption constatée au troisième jour.

L'enfant ayant perdu toutes ses acquisitions psycho-motrices, la récupération va se faire lentement :

- 15ème jour : quelques sourires
- 25ème jour : sourit, chante, cherche à s'asseoir

- 28ème jour : tient assise sans appui, mais il existe une importante hypotonie axiale, ne tient pas sa tête
- 33ème jour : tient longtemps assise, joue, tend la main, syllabise à peine.

Un premier tracé électro-encéphalographique a été enregistré le 10 mars 1972, au 25ème jour de la maladie.

Analyse du tracé :

Tracé caractérisé par :

- une activité de fond pariéto-occipitale, thêta à 6 c/s de fréquence, relativement abondante, moyennement voltée, paraissant symétrique, infiltrée de quelques grapho-éléments plus lents, d'assez bonne réactivité à l'ouverture et à la fermeture des yeux.

La présence sur les régions centrales d'une activité lente de 4 à 6 c/s, insensible à la réaction d'arrêt visuelle.

La stimulation lumineuse intermittente n'entraîne pas.

Conclusion : tracé de souffrance cérébrale globale dans désorganisation totale cependant et sans signes spécifiques.

L'enfant a quitté le service après 51 jours d'hospitalisation. Elle marchait seule, prononçait quelques mots; son poids, 13 kilos 900, se situait à 400 g au-dessous du poids à l'entrée.

L'examen neurologique était entièrement normal. Un second électro-encéphalogramme a été enregistré le jour de la sortie, 6 avril 1972.

Analyse du tracé :

Tracé de veille : l'activité pariéto-occipitale de fond reste souvent à 6 c/s mais mieux organisée, de plus des fréquences sub-alpha à 7 c/s apparaissent sporadiquement et assez fréquemment, la réactivité visuelle reste bonne.

La somnolence et le sommeil ont pu être cette fois obtenus. Dans la somnolence, des images sporadiquement pointues sont insuffisantes pour être considérées comme franchement pathologiques ; par contre, dans le sommeil, on enregistre quelques bouffées paroxystiques composées d'éléments pointus et d'ondes lentes.

Conclusion : tracé amélioré, encore un peu lent, existence de quelques bouffées paroxystiques de type irritatif dans le sommeil.

Six mois après sa sortie, le médecin traitant nous apprend que l'enfant est en parfaite santé et ne souffre d'aucune séquelle.

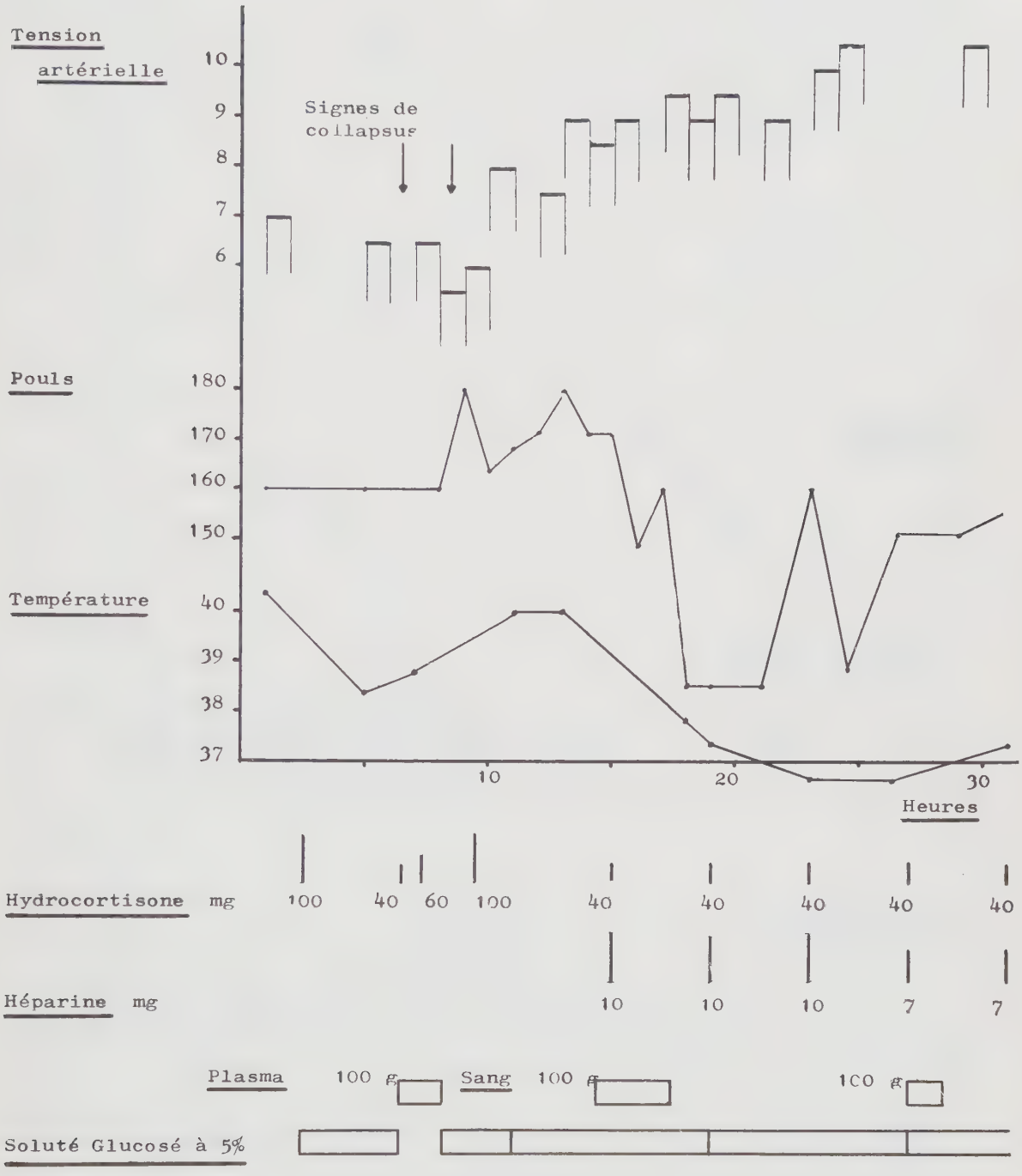

Schéma I _ Evolution au cours des trente premières heures.

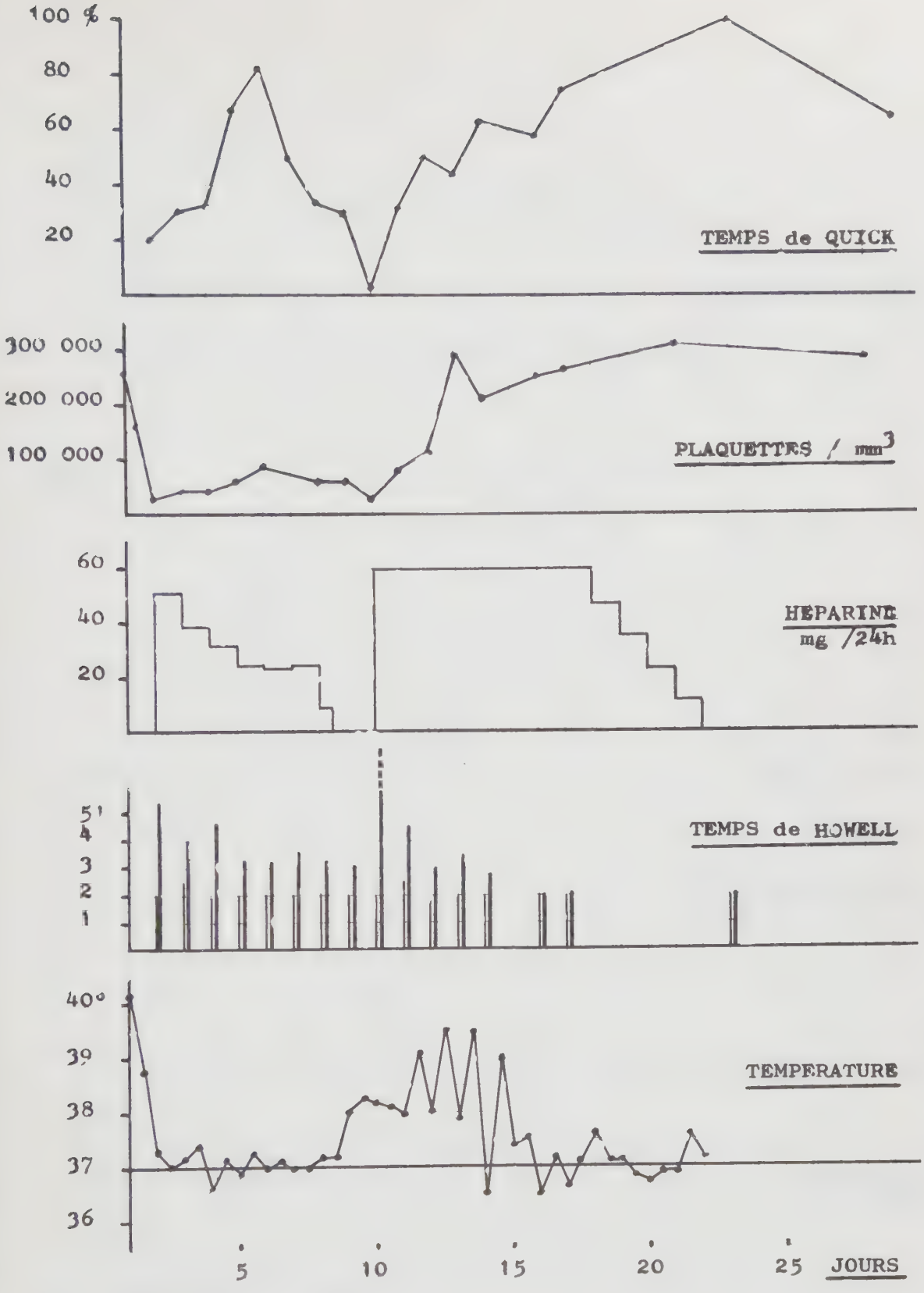

Schéma II. - Traitement par l'héparine. Evolution du temps de Quick et du chiffre des plaquettes.

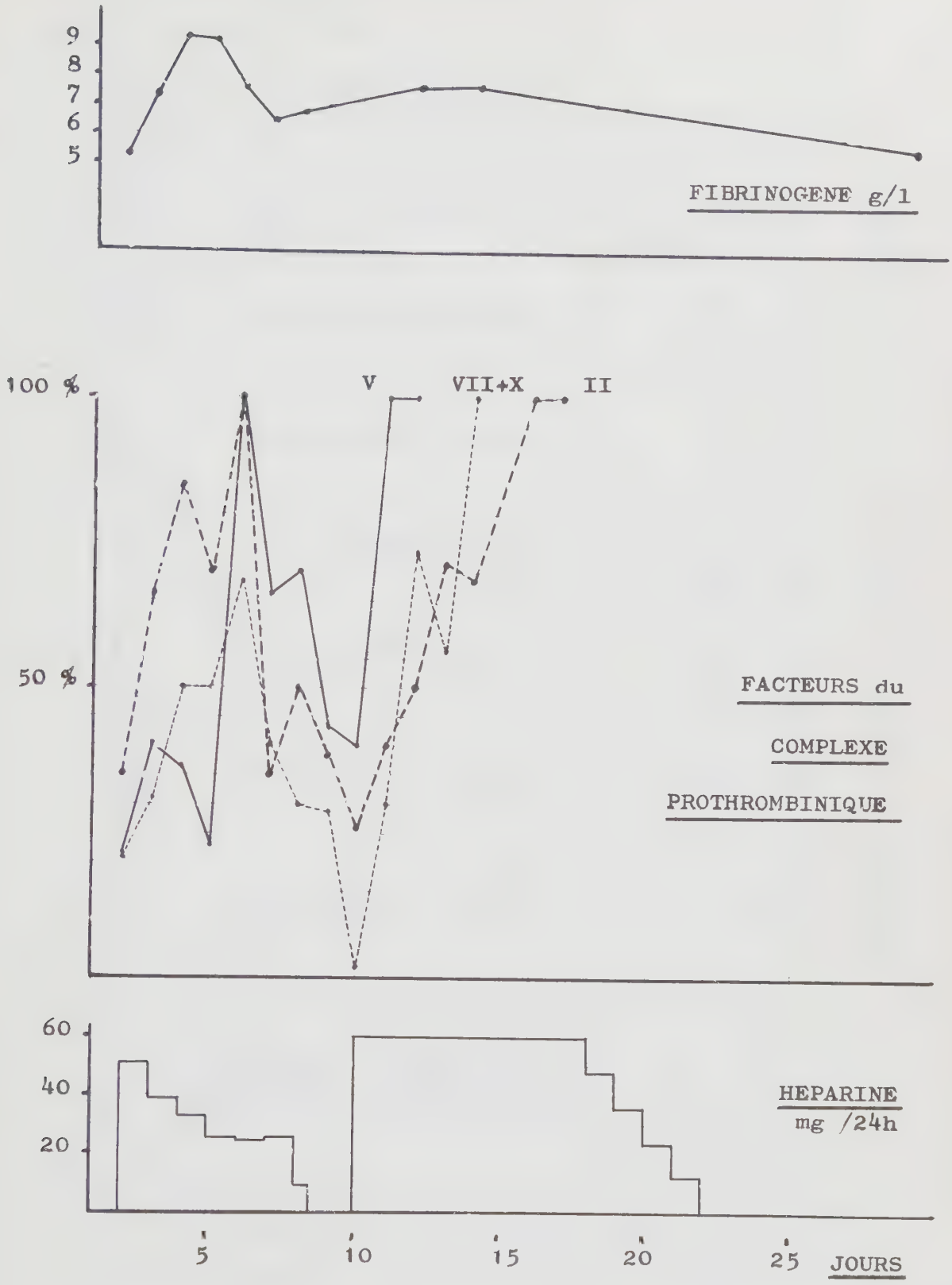

Schéma III. - Traitement par l'héparine. - Evolution des taux de fibrinogène et des facteurs du complexe prothrombinique.

Jour	Plaquettes /mm3	Fibrinogène g/l	Temps de Quick %	Facteur II %	Facteur V %	Facteurs VII+X %	Facteurs II+V+X %	Temps de Howell		Héparine mg/24 h
								témoin	malade	
1	260 000									
	170 000									
2	29 000	5, 15	20	35	22	21	23	2'	5'30	51
3	46 000	7, 30	30	67	40	32	44	2'30	4'	39
4	45 000	9, 30	34	85	37	50	67	2'	4'30	33
5	52 300	9, 10	67	70	23	50	57	2'	3'15	26
6	80 000	7, 65	82	100	100	68	40	2'	3'15	25
7		6, 50	50	35	67	40	45	2'	3'30	26
8	65 000	6, 75	35	50	70	30	30	2'	3'15	9
9	60 000		30	38	43	28	20	2'	3'	
10	30 000		< 5	26	40	< 5	< 5	2'	> 30'	60
11	80 000		32	40	100	30	25	2'30	4'30	60
12	120 000	7, 70	50	50	100	73	38	2'	3'	60
13	290 000		45	72	>100	57	50	2'	3'30	60
14	220 000	7, 70	64	68	>100	100	40	2'	2'45	60
15										60
16	250 000		58	100	>100	100	77	2'	2'	60
17	270 000		76	100	>100	100	90	2'	2'	60
18										48
19										36
20										24
21	320 000									12
23			100	> 100	>100	> 100	> 100	2'	2'	
28	290 000									
29		5, 60	65	> 100	>100	> 100	> 100			

TABLEAU I - FACTEURS de l'HEMOSTASE - POSOLOGIE de l'HEPARINE

Jour	PLASMA							URINES		
	Urée g/l	pH	Na meq/l	K meq/l	Ca meq/l	Cl meq/l	R.A. meq/l	Urée g/l	Na meq/l	K meq/l
1		7,33	137	3,6		105	14			
2	0,64	7,31	136	4	3,8	107	12			
3	0,30	7,46	139	3,2	4,5	108	17			
4	0,32	7,38	142	3,5	4,2	114	12	19	4,3	20
5	0,20	7,29	143	3,3	4,7	114	10	13	17,4	12,5
6	0,24	7,30	140	3,8	4,7	115	15	14	17,4	14,4
7	0,16	7,41	142	3,8	4,5	111	16,5			
8	0,12	7,37	137	4,1	4,4	107	23			
9			135	5,1						
10			138	3,7		106	18			
11			138	4		106	20			
12	0,12	7,38	135	4,3		101	20,5			
14	0,10	7,35	133	3,8	4	96	22			
23	0,19		131	4,7		96	24			

TABLEAU II - EQUILIBRES IONIQUE et ACIDO-BASIQUE
DOSAGES SANGUINS et URINAIRES

Jours	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Volume des perfusions ml	1300	1400	1200	1000	500	400	400	250	250	250	250	250	250	250	250
Plasma ml	100														
Sang ml	100	100								200	100		100		100
Aliments ml					300	300	500	750	850	750	750	1100	1000	1000	1000
Total des apports ml	1500	1500	1200	1000	800	700	900	1000	1100	1200	1100	1350	1350	1250	1350
NaCl g	4, 50	4, 20	3	2, 25	1	0, 75	0, 75	0, 75	0, 75	0, 75	0, 75	0, 75	0, 75	0, 75	0, 75
KCl g	2, 50	2, 25	2	2, 50	1, 75										
K (lactate) g						2	2	0, 5	0, 4	0, 4	0, 4	0, 4	0, 4	0, 4	0, 4
Diurèse ml	+++	+++	>300	>400	>600	>600	++	++	++	++	++	++	++	++	++

TABLEAU III - APPORTS LIQUIDIENS et ELECTROLYTIQUES - DIURESE

Jours	Globules rouges	Hématocrite	Plaquettes	Globules blancs	Polynucléaires neutrophiles	Lymphocytes	Monocytes
1	4 150 000 4 200 000	36 %	260 000 1 70 000	1 900 20 600	58 70	38 4	4 9
3	4 010 000	39 %	46 000	14 900	61	13	2
5	4 590 000	36 %	70 000	52 300	96	3	1
9	3 870 000	32 %	60 000	13 800	92	8	0
10	2 620 000	23 %	30 000	8 800	81	18	1
11	3 360 000	29 %	80 000	5 900	70	22	7
12	3 760 000	30 %	120 000	3 200	53	30	17
13	3 290 000	28 %	290 000	3 600	39	51	6
14	3 560 000	30 %	220 000	3 500	40	47	13

TABLEAU IV - HEMOGRAMMES

III

HISTORIQUE - NOSOLOGIE

Les méningococcies fulminantes.

En 1887, HENOCH a donné la première description du purpura fulminans : tableau d'évolution dramatique, caractérisé par l'apparition d'un purpura rapidement extensif et aboutissant à la mort en moins de de 48 heures.

A cette définition clinique, la notion anatomique de lésion des surrénales fut rattachée pour la première fois par VOELKER en 1894, et c'est en 1911 que WATERHOUSE a mis en lumière l'intérêt de l'hémorragie des surrénales associée aux lésions purpuriques.

La présence du méningocoque dans le sang ayant été mise en évidence, en 1916, par MAC LAGAN et COOKE, l'origine méningococcique de cette affection fut affirmée par FRIDERICHSEN qui, reprenant en 1918 les trente cas alors publiés, insista sur la coexistence d'un collapsus circulatoire et de lésions hémorragiques des surrénales au cours du purpura fulminans.

GLANZMANN proposa, en 1933, de nommer "syndrome de Waterhouse-Friderichsen" l'ensemble anatomo-clinique ainsi défini.

Depuis, la terminologie a dû être précisée, car les termes de "purpura fulminans" désignent deux situations différentes :

a) le purpura fulminans de Hénoch est une affection qui survient à la convalescence d'une infection bénigne (le plus souvent, infection streptococcique, parfois maladie virale, surtout varicelle) ; elle consiste en la survenue d'hémorragies cutanées diffuses, se développant en quelques heures, s'accompagnant d'anémie et, parfois, d'un état de choc. Les hémocultures y sont négatives et, de façon prati-

quement constante, il existe un syndrome de coagulation intravasculaire diffuse remarquablement sensible au traitement par l'héparine.

b) Le purpura fulminans désigne, en dehors de ce contexte particulier, une forme de choc infectieux réalisant un tableau clinique d'évolution suraiguë, frappant habituellement un sujet en bonne santé, associant les trois élèments suivants :

- syndrome infectieux
- purpura extensif
- collapsus cardio-vasculaire.

Bien que d'autres germes puissent en être la cause, c'est le méningocoque qui est responsable d'environ 80 % des cas de purpura fulminans. Pour éliminer tout risque de confusion, on préfère alors parler de "méningococcie fulminante" plutôt que de purpura fulminans. Cette forme fulminante représente, selon les auteurs, de 0,3 à 3 % des méningococcies et se rencontre avec un maximum de fréquence chez les enfants de moins de 2 ans.

IV

ETUDE CLINIQUE

Prédominant en hiver et au printemps, les méningococcies fulminantes réalisant un choc infectieux survenant de façon extrêmement brutale, le début étant habituellement marqué par une hyperthermie au-dessus de 40°, accompagnée de frissons. Le syndrome méningé est le plus souvent absent, ou réduit à une discrète raideur de la nuque.

La survenue rapide du purpura et du collapsus vient affirmer le diagnostic.

Le purpura se caractérise par son extension rapide ; les élèments peuvent revêtir différents aspects : pétéchies, taches ecchymotiques, parfois entourées d'un halo cyanotique, l'éruption peut également comporter de vastes placards nécrotiques aux contours déchiquetés. Au niveau des extrémités, la nécrose peut prendre l'aspect de véritables lésions de gangrène. Les lésions des muqueuses sont relativement rares.

Troisième élément de ce tableau clinique, le collapsus doit être reconnu avant l'effondrement tensionnel. Les premiers signes témoignant de son installation doivent être recherchés par une surveillance constante :

- agitation
- pâleur cutanée
- cyanose, d'abord unguéale, puis gagnant la région péri-buccale, le nez, les pommettes, les extrémités les membres
- polypnée
- temps de recoloration périphérique égal à plusieurs secondes.

Viennent ensuite des manifestations plus importantes de la défaillance circulatoire :

- hypotension artérielle, avec pincement de la différentielle
- pouls mal frappé, dépressible
- diminution de la diurèse.

A l'extrême, les pouls périphériques ne sont plus perçus, la tension artérielle est imprenable.

L'apparition du choc s'accompagne parfois d'une chute brutale de la température.

Pronostic.

Le pronostic des méningococcies fulminantes dépend essentiellement de l'état de choc, en pratique, de la rapidité avec laquelle il reconnu et traité. Devant toute situation clinique évoquant la responsabilité du méningocoque (notamment, méningite cérébro-spinale ou purpura fébrile), il est donc indispensable d'estimer le risque d'évolution vers une forme fulminante.

Reprenant, en 1966, 63 cas d'infection méningococcique recueillis entre 1 47 et 1962, STIFF et DARROSCH ont défini cinq critères de gravité :

1. - Extension rapide du purpura, un intervalle de moins de douze heures entre le début de la maladie et l'apparition des premières pétéchies ayant une signification péjorative.

2. - Présence d'un collapsus.

3. - Absence de réaction méningée leucocytaire moins de 20 leucocytes par millimètre cube de liquide céphalo-rachidien.

4. - Leucocytose sanguine basse : moins de 10.000 leucocytes par millimètre cube.

5. - Vitesse de sédimentation normale : inférieure à 10 à la première heure.

Dans les cas de méningococcie où sont réunis deux ou trois de ces critères, la survenue d'un collapsus doit être considérée comme imminente.

Une fois installée la forme fulminante, son pronostic est lié à la précocité et à l'efficacité du traitement du choc. Un collapsus durant plus de trois heures malgré un traitement bien conduit est de signification très péjorative ; encore plus grave est la survenue d'une récidive du collapsus dont le risque persiste pendant les trois premiers jours d'évolution.

Enfin, notons que l'aspect du purpura n'a aucune signification pronostique, même s'il comporte des lésions nécrotiques ; seules ont une valeur sa précocité d'installation et la rapidité de son extension.

V

LOMBES

ANATOMO-PATHOLOGIQUES

A l'autopsie des sujets décédés de méningococcie fulminante, on observe des lésions diffuses.

L'atteinte des surrénales n'est pas constante et, lorsqu'elle est présente, son intensité est variable, allant d'un simple aspect congestif à la destruction complète par un hématome bilatéral.

De même, au niveau des reins, l'intensité des lésions varie entre la simple congestion et la nécrose bilatérale, la lésion la plus fréquente semblant être la présence de micro-thromboses dans les capillaires, surtout au niveau des glomérules.

Aspect congestif, thromboses, hémorragies, nécroses peuvent se rencontrer au niveau des autres tissus : rate, myocarde, encéphale, muqueuse du tractus digestif, foie, poumons, pancréas, masses musculaires.

Toutes ces constatations ont considérablement réduit l'intérêt du syndrome de Waterhouse-Friederichsen, d'autant plus que les surrénales sont susceptibles de sécréter à un niveau supérieur à la normale au cours des méningococcies fulminantes, comme l'ont montré les dosages hormonaux. De plus, après guérison, il n'est jamais constaté d'insuffisance surrénale. En fait, loin d'être tenue pour responsable de la gravité du choc, l'hémorragie des surrénales n'est plus considérée, à l'heure actuelle, que comme l'une des conséquences des troubles de l'hémostase au cours du choc. Ceux-ci ont fait l'objet de nombreuses études expérimentales dont les résultats ont contribué à faire progresser les méthodes thérapeutiques.

VI

DONNEES EXPERIMENTALES

A. - LA COAGULOPATHIE DU CHOC.

Les premières expérimentations concernant ces troubles de l'hémostase ne concernaient pas l'état de choc, mais l'effet de perfusion lente de thrombine ou de thromboplastine chez le chien. Les résultats observés consistent en une diminution du taux des facteurs normalement consommés au cours de la coagulation sanguine : facteurs I (fibrinogène), V (pro-accélérine), VIII (facteur anti-hémophilique A), une baisse du chiffre des plaquettes, une activation du système fibrinolytique.

Par ailleurs, SCHNEIDER, dès 1951, invoquait la possibilité d'une coagulation intra-capillaire diffuse pour expliquer le syndrome de défibrination avec thrombose dans les petits vaisseaux observé au cours des hématomes rétro-placentaires. Ce mécanisme fut alors étudié surtout par THOMAS, GOOD et leur école de 1952 à 1955, à propos du phénomène de SCHWARTZMAN généralisé, montrant qu'il était dû à la précipitation de matériel fibrinoïde dans tout le système capillaire, surtout au niveau des glomérules rénaux.

Considéré comme l'un des deux modèles expérimentaux du choc infectieux, le phénomène de Schwartzman généralisé est obtenu, chez le lapin, par deux injections, espacées de 24 heures, d'une très faible dose d'endotoxine bactérienne par voie veineuse. Alors que la première injection n'entraîne que peu de troubles, la seconde déclenche une intense coagulopathie avec syndrome hémorragique et micro-thromboses fibrineuses dans tous les organes, en particulier les glomérules rénaux, aboutissant à la nécrose corticale bilatérale des reins, puis à la mort de l'animal.

C'est en 1958 que MAC KAY et SHAPIRO, par des études de l'hémostase, et MAC KAY et PAPPAS, par des études histologiques sont parvenus à la conclusion que ce phénomène de Schwartzman généralisé consiste, en fait, en un syndrome de coagulation intravasculaire diffuse s'accompagnant d'une coagulopathie de consommation.

Nécrose corticale des reins, coagulation intra-vasculaire diffuse et coagulopathie de consommation se rencontrent au cours de divers états de choc chez l'homme. HJORT et RAPAPORT, en 1965, ont procédé à une comparaison détaillée entre le phénomène de Schwartzman généralisé et les constatations faites en pathologie humaine.

Par ailleurs, à partir de 1954, HARDAWAY et ses collaborateurs ont procédé à une étude systématique des anomalies de l'hémostase au cours de divers chocs expérimentaux (choc hémorragique, endotoxinique, par perfusion de sang hétérologue). Ils ont ainsi établi que ces anomalies sont dues à une coagulation intra-vasculaire diffuse dont ils font, soit le mécanisme essentiel du choc, l'obstruction des capillaires par des thromboses devenant responsable des phénomènes hémodynamiques et des altérations cellulaires par anoxie, soit un facteur important de l'irréversibilité du choc.

En résumé, dans la coagulopathie du choc, le phénomène initial est la coagulation intra-vasculaire diffuse avec dépôt de thrombi fibrineux dans la micro-circulation, expliquant les anomalies biologiques constatées. Ces anomalies sont de trois ordres :

1) Hypocoagulabilité globale, mise en évidence par l'allongement du temps de Howell et du temps de coagulation, l'augmentation de la constante r du thrombo-élastogramme pratiqué sur sang total ou sur plasma riche en plaquettes. Cette hypocoagulabilité correspond à la phase de consommation de la coagulopathie et fait suite à une phase d'hypercoagulabilité initiale et transitoire qui, dans les cas d'évolution aiguë que constituent les chocs infectieux, est trop brève pour être décelée. Le mode de déclenchement de cet état d'hypercoagulabilité est encore mal défini. Les mécanismes invoqués, et dont il est probable que plusieurs interviennent simultanément (Hardaway), sont le ralentissement circulatoire, l'acidose locale, la présence dans le sang de thromboplastines libérées à partir des parois vasculaires lésées par

anoxie, la mise en circulation de substances pro-coagulantes telles qu'un facteur plaquettaire libéré par l'endotoxine.

2) Consommation de facteurs de la coagulation, aboutissant ou non à la baisse de leur taux dans le plasma.

C'est ainsi que le taux de fibrinogène peut demeurer normal en raison d'une synthèse accélérée ; il est souvent abaissé, mais les grandes fibrinopénies, inférieures à un gramme par litre, sont observées surtout au cours des états de choc avec hémolyse.

La baisse des facteurs du complexe prothrombique, mesurée par le temps de QUICK et les dosages différentiels, est un des élèments essentiels du tableau biologique. Elle concerne :

- prothrombine vraie (facteur II)
- proaccélérine (facteur V)
- proconvertine et facteur Stuart (facteurs VII et X).

Sont également abaissés les taux des facteurs antihémophiliques A et B, surtout A (facteurs VIII et IX), ainsi que le facteur stabilisateur de la fibrine (facteur XIII).

La thrombopénie est également constante et fait partie des élèments qui doivent être retenus pour le diagnostic. Elle est d'intensité variable, atteignant des chiffres inférieurs à 50000 plaquettes par millimètre cube dans les formes les plus graves. Elle s'explique par l'utilisation des plaquettes au cours de la coagulation et par leur séquestration au sein des réseaux fibrineux constitués.

La guérison est marquée par la remontée des différents facteurs plasmatiques abaissés. Cette remontée peut débuter après quelques heures de traitement, puis chacun des facteurs dépasse notablement son taux normal avant d'y revenir définitivement ; ce phénomène de rebond concerne également les plaquettes dont le chiffre est habituellement plus lent à se corriger.

3) Fibrinolyse secondaire. Il s'agit d'une réaction physiologique à la constitution de dépôts fibrineux dans les vaisseaux, la présence de fibrine, par excitation des parois vasculaires, entraînant la libération de kinases qui activent le plasminogène en plasmine. La plasmine a pour effet de lyser la fibrine et le fibrinogène, faisant apparaître

leurs produits de dégradation dans le plasma. La mesure du temps de reptilase et le test de Merskey permettent de détecter la présence dans le plasma de ces produits de dégradation, sans qu'il soit possible de préciser s'ils proviennent de la fibrine ou du fibrinogène ; néanmoins, il s'agit là de l'un des éléments du diagnostic de coagulation intra-vasculaire.

De plus, ces produits de dégradation de la fibrine ont, à leur tour, un rôle propre dans le mécanisme de la coagulopathie : ils sont inhibiteurs de la polymérisation de la fibrine et constituent l'antithrombine VI. Enfin, l'activité protéolytique de la plasmine s'exerce également sur d'autres substrats, notamment certains facteurs de l'hémostase dont elle contribue à accroître le déficit (facteurs V, VIII, XIII).

La destruction des thrombi fibrineux peut être très rapide, expliquant l'absence de parallélisme entre l'intensité de la coagulopathie et l'étendue des lésions ischémiques ; le même, il n'est pas rare que l'examen anatomo-pathologique ne retrouve aucun thrombus visible en microscopie optique alors que le syndrome biologique de coagulation intra-vasculaire était typique, seul le microscope électronique pourrait alors déceler la présence de fibrine le long des parois des capillaires.

Au cours des expériences sur le phénomène de Schwartzman généralisé, il a été constaté que l'application préventive d'un traitement anticoagulant (par l'héparine ou les dicoumariniques) était capable de réaliser une protection contre les effets de la seconde injection d'endotoxine, permettant la survie de l'animal. De même, dans les travaux de Hardaway, héparine et fibrinolytiques semblaient avoir une action favorable sur le pronostic des différents chocs expérimentaux.

C'est LITTLE, en 1959, qui appliqua le premier ces notions expérimentales à la pathologie humaine en traitant par l'héparine une fillette de 14 ans atteinte de purpura fulminans streptococcique. L'enfant survécut.

Ce recours à l'héparine a fait l'objet de nombreuses discussions, la physio-pathologie du choc infectieux et le rôle exact qu'y joue la

coagulation intra-vasculaire diffuse n'étant pas totalement élucidés. En ce qui concerne la forme fulminante des méningococcies, malgré l'absence de longues séries de cas, les publications les plus récentes s'accordent à reconnaître que, si l'héparine n'est pas essentielle au traitement de choc proprement dit et ne semble pas modifier le pronostic vital de manière significative, elle garde un intérêt majeur en participant à la prévention de thromboses responsables de lésions irréversibles, notamment au niveau des extrémités.

B. - LES PERTURBATIONS HEMODYNAMIQUES.

A côté du phénomène de Schwartzman généralisé, le second modèle expérimental du choc infectieux est représenté par le choc endotoxinique obtenu par une seule injection intra-veineuse d'endotoxine à forte dose. Outre les anomalies de l'hémostase déjà décrites et de nombreux désordres métaboliques (élévation de la lipémie, libération de kinines, production de sérotonine, libération d'histamine et d'enzimes cellulaires, perturbations du métabolisme glucidique), il a permis d'étudier les troubles de l'hémodynamique dont la résultante est un mauvais remplissage des cavités gauches du coeur : augmentation importante des résistances périphériques, transsudation plasmatique au niveau des capillaires dilatés, séquestration d'une grande partie du volume sanguin dans le territoire splanchnique, donc diminution du retour veineux. Toutes ces constatations se retrouvent en pathologie humaine et ont pour conclusion thérapeutique la nécessité d'un remplissage vasculaire rapide et parfois massif.

C. - AUTRES ANOMALIES BIOLOGIQUES.

Durant la phase de choc, les méningococcies fulminantes comportent des perturbations retrouvées dans les autres formes de choc : élévation de l'azotémie, acidose métabolique, hyperglycémie, perturbation ionique (hyperkaliémie). Ces anomalies sont attribuées aux perturbations de la fonction rénale, à l'anoxie tissulaire, à l'hypersécrétion surrénalienne.

VII

CONCEPTION ACTUELLE DU TRAITEMENT

La thérapeutique des méningococcies fulminantes est fondée sur l'ensemble des constatations expérimentales et cliniques que nous venons de résumer. Chez l'enfant, cette thérapeutique fait appel aux moyens énumérés ci-dessous, les modalités pratiques et les posologies sont empruntées au travail de J. SAINT-MARTIN et collaborateurs cité dans notre introduction et auquel nous nous référons pour discuter notre observation personnelle.

La lutte contre le choc s'appuie sur :

- les grosses molécules, apportées à un rythme rapide. Le plasma est la solution de choix, le sang lui est préféré lorsqu'une anémie est associée au choc. La quantité perfusée doit permettre de ramener et de maintenir la tension artérielle à 6, ce qui peut réclamer, parfois, une dose supérieure à la masse sanguine de l'enfant.

- l'hydrocortisone. Son emploi dans le traitement des états de choc repose sur les résultats des travaux expérimentaux de LILLEHEI et des études cliniques de CHRISTY. Au lieu d'une action hormonale, l'hydrocortisone utilisée à forte dose par voie veineuse développe des effets pharmacodynamiques : action inotrope positive, diminution des résistances périphériques et de la perméabilité capillaire, protection contre les effets cellulaires de l'endotoxine par stabilisation des membranes et de certaines formations intra-cellulaires telles que les lysosomes.

La première injection doit être de 20 milligrammes par kilo, les

injections suivantes sont faites toutes les heures tant que dure le collapsus. La dose totale au cours des 12 heures qui suivent le début du collapsus ne doit jamais être inférieure à 50 milligrammes par kilo. Cette posologie est ensuite réduite progressivement.

En présence de cette situation dont l'évolution peut être foudroyante, chaque minute est précieuse. La lutte efficace contre le choc est donc subordonnée, en tout premier lieu, à l'obtention d'une bonne voie d'abord veineux, l'urgence autorisant même le recours à une voie exceptionnelle telle que le sinus longitudinal chez le nourrisson. Il faut éviter de perfuser les veines des extrémités, la moindre entrave à la circulation risquant de favoriser l'évolution d'une gangrène.

Si le collapsus persiste après trois heures de ce traitement, il faut procéder à une intubation trachéale et ventiler en oxygène pur, puis transférer l'enfant dans une Unité de Soins Intensifs où sera poursuivie la ventilation artificielle et mis en place un cathéter endothoracique.

Ce transfert doit être également décidé dans les cas où le collapsus a pu être maîtrisé. En effet, la ventilation artificielle, le cathéter endothoracique et l'enregistrement continu de l'activité cardiaque sont des moyens indispensables à la poursuite du traitement. Les raisons en sont nombreuses.

- Pendant les trois premiers jours, une rechute du collapsus est toujours possible et elle est de traitement très difficile.

- La surveillance doit être constante, portant sur de nombreux paramètres : tension artérielle, pression veineuse, rythme cardiaque, facteurs de l'hémostase, équilibres ionique et acido-basique, glycémie, calcémie.

- L'apport massif de grosses molécules peut entraîner deux complications :

a) l'odème aigu du poumon, auquel on oppose la ventilation artificielle et les diurétiques du type furosémide si la kaliémie est normale ;

b) les oedèmes périphériques, parfois monstrueux, pouvant compromettre la vitalité des extrémités, nécessitant alors un geste chirurgical : grandes incisions aponévrotiques dans l'axe des membres.

- les multiples désordres hémodynamiques et métaboliques doivent être dépistés et corrigés sans retard. Le cathéter endothoracique est alors la meilleure voie d'abord, tant pour les nombreux prélèvements sanguins que pour l'administration des thérapeutiques.

Derniers élèments dans la lutte contre le choc :

- l'isoprotérénol, susceptible d'abaisser les résistances périphériques, ne peut être employé que sous couvert d'un bon remplissage vasculaire et sous contrôle permanent de l'activité cardiaque en raison du risque de tachycardie et de troubles du rythme.

- la digoxine est indiquée lorsque la tension artérielle est basse et la pression veineuse élevée.

Enfin, notons la nécessité de réduire les apports liquidiens après correction du collapsus, afin de diminuer les risques de surcharge. Dans ce but, le volume des perfusions est limité à 50 millilitres par kilo et par 24 heures, tandis que l'alimentation par gavage est reprise progressivement dès le deuxième jour.

Le traitement de la coagulation intra-vasculaire disséminée est entrepris systématiquement dès que commence la lutte contre le choc. En même temps que la première injection d'hydrocortisone, l'héparine est administrée à la dose initiale de 1 milligramme par kilo.

L'héparinothérapie est ensuite poursuivie par l'intermédiaire d'une seconde voie d'abord veineux, de préférence en perfusion continue à la pompe, la solution étant alors renouvelée toutes les 6 heures, sinon, en injections intra-veineuses répétées toutes les 4 heures.

La dose quotidienne est de l'ordre de 5 milligrammes par kilo et par 24 heures. Elle est ajustée en fonction du temps de Howell du malade qui doit être compris entre le double et le triple de celui du témoin.

Les effets de ce traitement sont suivis par des contrôles au moins quotidiens : dosage pondéral de fibrinogène, dosage différentiel des facteurs du complexe prothrombinique, test de tolérance à l'héparine, temps de thrombine, numération des plaquettes.

Dans plusieurs cas cités dans la littéraure, des doses moindres et des traitements courts, parfois limités à 24 heures, ont pu suffire à corriger complètement la coagulopathie. Néanmoins, une durée de huit jours semble devoir être la règle et, quoi qu'il en soit, le traitement par l'héparine ne peut être interrompu que si trois conditions se trouvent réunies :

1°) amélioration des signes cliniques traduisant la coagulopathie (purpura, éventuels signes hémorragiques),

2°) disparition des facteurs déclenchants, c'est-à-dire guérison de l'infaction méningococcique ;

3°) retour à la normale des facteurs de coagulation.

Enfin, pendant toute la durée de ce traitement, aucune injection intra-musculaire ne peut être pratiquée.

L'antibiothérapie, poursuivie 15 jours, fait appel à l'Ampicilline à la dose de 200 milligrammes par kilo et par 24 heures, en injections intra-veineuses toutes les 4 heures. Elle n'est entreprise qu'après la mise en route du traitement du collapsus, car la première injection peut entraîner, par lyse bactérienne, une libération d'endotoxine susceptible d'aggraver le choc.

Les hypothermisants tels que la chlorpromazine et la prométhazine, en raison de leur action hypotensive, ne peuvent être utilisés que si l'hémodynamique est satisfaisante.

Les convulsions n'ont pas de valeur péjorative. Même en l'absence de manifestations cliniques, les phénomènes convulsifs sont très fréquemment décélés par les enregistrements continus de l'électro-encéphalogramme. Ceci impose la prescription systématique d'anti-convulsivants jusqu'à la convalescence.

Enfin, pour ces enfants maintenus longtemps en décubitus, dont la conscience est altérée et la peau très vulnérable, la qualité des soins infirmiers, l'utilisation du matelas "alternating", la contention réalisée sans constriction sont d'une importance très grande.

VIII

DISCUSSION DE L'OBSERVATION

1°. - Critères de gravité.

Dans les premières heures, trois des cinq critères de STIEHM et DAMROSCH étaient présents : leucocytose sanguine basse, vitesse de sédimentation normale, purpura extensif. Le collapsus, quatrième critère de gravité, est apparu moins de 9 heures après la première constatation de la fièvre. Bien que dépassant 30 leucocytes par millimètre cube, la réaction méningée, dans notre cas, était très modérée : le liquide céphalo-rachidien était limpide et ne contenait que 50 leucocytes par millimètre cube.

2°. - Voies d'abord veineux.

La perfusion mise en place près du poignet n'était pas la solution idéale. Nous n'avons pas eu à perfuser très rapidement de grandes quantités de plasma, ce qui, sans doute, aurait présenté des difficultés dans ces conditions. L'accès aux veines périphériques a parfois été laborieux, ce qui explique, notamment, que le bilan de l'hémostase n'ait pu être pratiqué avant la première injection d'héparine.

3°. - Le collapsus.

Survenu alors que la perfusion était déjà en place, après les premières injections d'ampicilline et d'hydrocortisone, le collapsus peut être considéré comme de gravité moyenne : la tension artérielle ne s'est pas abaissée au-dessous de 5 ½, les pouls sont toujours

restés perceptibles, 100 grammes de plasma perfusés en deux heures ont été suffisants à le corriger.

La corticothérapie a été administrée à une dose très modeste : à partir du début du collapsus, 200 milligrammes en 3 injections réparties sur 4 heures, 200 milligrammes en 12 heures, soit 20 milligrammes par kilo, posologie nettement inférieure à celle que préconisent les réanimateurs : 50 milligrammes en 12 heures.

Enfin, deux transfusions sanguines de 100 grammes chacune ont été faites au cours des 24 heures suivant le collapsus. Ce n'est qu'après la seconde qu'il a été possible de déterminer la tension artérielle minimale.

4°. - La coagulation intra-vasculaire disséminée.
(Voir tableau I et schémas II et III).

Nous avons attendu un signe biologique, la diminution des plaquettes, pour commencer l'héparinothérapie.

Ne disposant pas d'une pompe, nous n'avons pas cherché à obtenir un deuxième abord veineux et l'héparine a été administrée, par l'intermédiaire de l'aiguille de perfusion, en injections espacées de 4 heures. La posologie initiale, 10 milligrammes par injection, correspondait à 4,2 milligrammes par kilo et par 24 heures, mais cette posologie a été réduite dès la quatrième injection, la dose quotidienne par kilo de poids passant le deuxième jour à 3 milligrammes, puis 2 les jours suivants.

Cette dose insuffisante n'a permis qu'une réparation incomplète des désordres de l'hémostase. Seuls les facteurs II et V ont atteint 100 % le sixième jour. Le traitement a été interrompu le lendemain, alors que tous les facteurs de coagulation subissaient une nouvelle diminution. A ce moment, les signes cliniques étaient favorables, le purpura s'effaçait progressivement, les phénomènes infectieux étaient maîtrisés.

Moins de 48 heures après la dernière injection d'héparine, la récidive de la coagulopathie est survenue dans un contexte fébrile que nous avons attribué à une affection virale intercurrente. Elle

s'accompagnait d'une anémie dont la correction a demandé plusieurs transfusions (500 grammes de sang en 6 jours). A part une epistaxis très modérée, aucun signe d'hémorragie n'a été cliniquement constaté, le purpura n'a pas subi la moindre aggravation malgré les taux très bas atteints par les facteurs de coagulation.

Surtout, cette récidive nous a montré l'efficacité d'une posologie plus élevée de l'héparine : la dose quotidienne de 60 milligrammes, correspondant à plus de 4 milligrammes par kilo, a permis, cette fois, une restauration rapide des taux des facteurs de coagulation. Cette dose a été maintenue 8 jours, elle n'a jamais amené le temps de Howell de notre malade au double de celui du témoin. L'interruption du traitement, après réduction progressive de la posologie, a été décidée alors que tous les critères de guérison étaient réunis : purpura en voie d'effacement, phénomènes infectieux disparus, facteurs de l'hémostase revenus à la normale.

La surveillance biologique du traitement a été faite, une fois par jour, à l'aide des examens suivants :

- Temps de Howell
- Numération des plaquettes
- Dosage pondéral du fibrinogène
- Temps de Quick
- Dosage différentiel des facteurs du complexe pro-thrombinique.

Notons que le premier bilan n'a pu être fait qu'après le début du traitement : l'enfant avait déjà reçu 100 grammes de plasma et deux fois 10 milligrammes d'héparine, ce qui explique le taux déjà élevé du fibrinogène lors de son premier dosage.

Avant ce collapsus, nous étions en présence d'un purpura fébrile. Un bilan de l'hémostase pratiqué dès ce moment nous aurait peut-être conduits à mettre en jeu l'héparine plus rapidement ; tout au moins, ses résultats auraient pu servir de point de comparaison avec ceux des jours suivants.

4°. - L'antibiothérapie.

N'a pas soulevé de difficultés particulières. Nous avons associé l'ampicilline à raison de 200 milligrammes par kilo et par 24 heures à la Kanamycine.

5°. - Complications.

Des nombreuses complications survenues, aucune n'a menacé gravement le pronostic vital, mais toutes furent préoccupantes.

- Les oedèmes périphériques, de toute évidence, doivent être attribués à un excès d'apport liquidien (voir tableau III). Apparus dès le troisième jour, ne s'accompagnant pas d'oligurie, ils ont persisté plus de deux semaines, mais n'ont jamais atteint un volume considérable et n'ont pas semblé compromettre la circulation périphérique.

Pendant toute cette période, le chiffre maximal de la tension artérielle est resté supérieur à 12.

- Les troubles de la conscience ont été plus alarmants. Entrecoupé de brèves périodes d'amélioration, le coma vigile a duré plus d'une semaine.

Plusieurs facteurs ont pu jouer dans son maintien : la gravité de l'infection cérébro-méningée, les troubles circulatoires, d'éventuelles lésions congestives de l'encéphale en rapport avec les troubles de l'hémostase et, peut-être, un certain degré d'oedème cérébral lié à la surcharge hydrique.

Aucun phénomène convulsif n'a été constaté et nous n'avons pas prescrit d'anticonvulsivant en dehors des poussées fébriles.

Enfin, ne disposant pas de l'enregistrement électro-encéphalographique au lit de la malade, nous avons dû attendre la convalescence pour pratiquer cet examen.

- Pendant la première semaine, s'est manifestée une hypokaliémie nette, sans grande hypernatrémie. On peut y voir un effet de la corticothérapie, ou bien un certain degré d'hyperaldostéronisme. Le quatrième jour, le rapport potassium sur sodium dans les urines était supérieur à 4 (voir tableau II.).

- Le syndrome cérébelleux survenu au septième jour pourrait être mis sur le compte d'une cérébellite post-infectieuse, à moins que n'aient joué, là aussi, des phénomènes circulatoires liés aux troubles de l'hémostase en cours d'aggravation à ce moment.

- La poussée fébrile du neuvième jour ne prête guère à discussion : les arguments rassemblés dans l'observation sont nettement en faveur d'une étiologie virale. Cependant, il faut noter que la leucopénie ne s'est manifestée que trois jours après le début de cet épisode. Le premier jour du décalage thermique, la leucocytose sanguine atteignait 13800, avec 92 % de polynucléaires neutrophiles (voir tableau IV).

- La tachycardie sinusale, présente du 10 au 17ème jour, accompagnée au début d'un souffle systolique, a été considérée comme une conséquence de l'anémie. L'absence d'appareil mobile de radiographie nous a privés de la possibilité d'étudier le volume du coeur. La constatation d'une éventuelle cardiomégalie nous aurait peut-être orientés vers l'hypothèse d'une atteinte myocardique d'origine virale.

- Enfin, les troubles trophiques ont été importants, atteignant les muscles, les articulations, la peau. Il faut y voir le témoignage d'exigences impérieuses concernant la thérapeutique : reprise précoce de l'alimentation, apports protidique et calorique suffisants, grande importance des soins infirmiers concernant la peau, le siège, l'étanchéité du système de recueil des urines, bon fonctionnement du matelas alternating ne dispensant pas des massages réguliers, nécessité d'une kinésithérapie bien adaptée dès que l'état de l'enfant le permet.

Dans notre cas, l'alimentation a été reprise au cinquième jour, l'apport protidique a été insuffisant. La qualité des soins quotidiens a été parfois diminuée en raison des circonstances matérielles : exiguité des locaux, personnel peu nombreux et souvent surchargé.

IX

C O N C L U S I O N

Un cas de méningococcie fulminante, survenu chez une fillette de 21 mois, a été traité entièrement dans le service de pédiatrie d'un Centre Hospitalier Départemental. Comportant, au début, trois des cinq critères de gravité de Stiehm et Damrosch et un collapsus vasculaire survenu au cours de la septième heure d'hospitalisation, cette méningococcie fulminante a guéri sans séquelle.

A cette occasion, il nous été permis de formuler plusieurs remarques concernant la conduite du traitement.

1. - Dès que la survenue d'un collapsus vient compliquer ce qui n'était encore qu'un purpura fébrile, l'héparinothérapie doit être entreprise systématiquement à la dose, chez l'enfant, de cinq milligrammes par kilo de poids et par vingt-quatre heures, et ceci en même temps qu'est mise en route la lutte contre le choc.

Ce traitement ne peut être interrompu que lorsque les facteurs de coagulation ont retrouvé leurs taux normaux.

2. - Malgré l'évolution favorable de notre cas, nous sommes parfaitement conscients de la complexité de la surveillance et du caractère périlleux du traitement d'une maladie aussi grave dans un service de pédiatrie générale.

Ce point soulève la question du transport vers une Unité de Soins Intensifs pour enfants, transport qui ne peut être confié qu'à une équipe spécialisée disposant d'une ambulance appropriée. Dans la région parisienne, ce point est résolu grâce au service de transport du Professeur CARA ; en province, il n'en est pas de même

et les évacuations sanitaires se font dans des conditions très inégales ne permettant pas toujours de poursuivre une réanimation efficace.

Il faudrait sans doute, au niveau de chaque Centre Hospitalier Universitaire de province, envisager la mise en place d'un service de transport disposant des moyens adéquats en personnel, matériel et véhicules.

3. - Enfin, la survenue d'une forme fulminante de méningococcie est une éventualité rare.

La gravité de la maladie et le caractère d'extrême urgence du traitement font que :

- d'une part, tout pédiatre, et même tout médecin généraliste, doit garder présents à l'esprit les critères de gravité à rechercher en présence d'une méningite à méningocoques ou d'un purpura fébrile, afin de se tenir prêt à faire face à un collapsus ;

- d'autre part, un protocole thérapeutique tel que celui auquel nous nous sommes référés doit être diffusé aussi largement que possible, le premier temps du traitement ne comportant que des gestes simples, réalisables dans tout service non spécialisé.

Se pose là un problème d'information qui devrait mettre en jeu tous les moyens disponibles.

Ainsi pourrait encore être amélioré le pronostic de cette affection grave au cours de laquelle la mortalité reste importante.

B I B L I O G R A P H I E

1. - ABILDGAARD C.F. - Recognitionnand treatment of intravascular coagulation. - J. Pédiat., 196 , 74, 163.

2. - ABILDGAARD C.F., CORRIGAN J.J., SEELER R.A., SIMONE J.V., SCHULMAN I. - Meningococcemia associated with intravascular coagulation. - Pediatrics, 1967, 40, 78.

3. - ALLEN D.M. - Heparin therapy of purpura fulminans. - Pediatrics, 1966, 38, 211.

3. - AMSTUTZ P. - Les anomalies de l'hémostase dans les états de choc. - Rev. Prat., 1969, 19, 3219.

4. - AMSTUTZ P. - La coagulation sanguine au cours du choc expérimental. - Thèse ronéotypée, Paris, 1964.

5. - AMSTUTZ P., GIBERT C., SZEKELY A-M. - Coagulopathie du choc. - Journées de réanimation de l'hôpital Claude-Bernard, 1968, Arnette éd., Paris, 1969.

6. - AMSTUTZ P., GIBERT C., SZEKELY A-M. - Les anomalies de l'hémostase dans le choc infectieux. - Coagulation, 1969, 1, 37.

7. - ANTLEY R.L., Mc MILLAN C.M. - Sequential coagulation studies in purpura fulminans. - New Engl., J. Med., 1967, 276, 1287.

8. - ARDAENS M. - A propos de sept cas de purpura fulminans. - Thèse Médecine, 1966, Paris, n° 391.

9. - ARNOLD J-L. - Purpuras fulminans méningococciques. Intérêt de l'héparine. - Thèse Médecine, 1971, Paris V, n° 7.

10. - BAILLON R., TURBA A., RAUBER G. - Le syndrome de Waterhouse-Friderichsen (A propos d'une observation). - Arch. Franç. Pédiatr., 1967, 24, 846.

11. - BERGIN J.J. - The complications of therapy with epsilon-amino-caproïc acid. - Med. Clin. N. Amer., 50, 1969.

12. - BOUHASIN J.D. - Purpura fulminans. - Pediatrics, 1964, 34, 264.

13. - BOURDARIAS J-P., LETAC B. - Techniques de surveillance hémodynamique des états de choc. - Rev. Prat., 1969, 19, 3145.

14. - CARBON C., POCIDALO J.J. - Le choc endotoxinique expérimental.- Rev. Prat., 1969, 19, 3127.

15. - CELERMAJER J.M. - Meningococcic septicemia : report of two cases treaded with isoproterenol and heparin. - Austr. Paediat. J., 1966, 2, 169.

16. - CHARLAS J., THIERRY J-C., MADELIN J-C., DARDENNE P., MEYER B., PAUPE J. - Intérêt de l'héparine dans le traitement du purpura fulminans méningococcique. A propos de trois observations. - Ann. Pédiat., 1970, 17, 553.

17. - CHRISTY J. H. - Treatment of Gram negative shock. - Amer. J. Med., 1971, 50, 77.

18. - COHN J.N., LURIA M.H., DADDARIO R.C., TRISTANI F.E. - Studies in clinical shock and hypotension. - Circulation, 1967, 35, 316.

19. - COHN J.N., LURIA M.H., DADDARIO R.C., TRISTANI F.E. - Studies in clinical shock and hypertension. - Circulation, 1967, 35, 316.

20. - COMMINCK A. de. - Syndrome de Waterhouse-Friederichsen avec gangrène généralisée des extrémités. - Ann. chir. Plast., 1969, 14, 50.

21. - CORRIGAN J.J., ABILDGAARD C.F., SEELER R.A., SCHULMAN I. - Quantitative aspect of blood coagulation in the generalized Schwartzam reaction. Effects of cortisone. - Ped. Res., 1967, 1, 97.

22. - CORRIGAN J.J., ABILDGAARD C.F., VANDENHEIDEN J.C., SCHULMAN I. - Quantitative aspect of blood coagulation in the generalized Schwartzman reaction. Effects of variation of preparative and provocative doses of E. Coli endotoxin. - Ped. Res., 1967, 1, 99.

23. - CORRIGAN J.J., JORDAN C.M. - Heparin therapy in septicemia with disseminated intravascular coagulation ; effect on mortality and on correction of hemostatic defects. - New Engl. J. Med., 1970, 283, 778.

24. - CORRIGAN J.J., RAY V.L., MAY N. - Changes in the blood coagulation system associated with septicemia. - New England J. Med., 1968, 279, 851.

25. - CRAWFORD S.E., RIDDLER J.G. - Purpura fulminans. - Amer. J. Dis. Child., 1969, 97, 198.

26. - EMILE J., AMSTUTZ P. - Méningococcies fulminantes.-In : Progrès en pathologie infectieuse par Vic-Dupont, Flammarion ed., Paris, 1967, 89.

27. - EVANS R.W., GLICK B., KIMBALL F., LOBELL M. - Fatal intravascular consumption coagulopathy in meningococcal sepsis. - Amer. J. Med., 1969, 46, 910.

28. - FEIGIN R.D., SAN JOAQUIN V., MIDDLEKAMP J.N. - Purpura fulminans associated with Neisseria catarrhalis septicemia and meningitis. - Pediatrics, 1969, 44, 120.

29. - FERON J.P., SAINT-MARTIN J., JOSSO F., CLOUP M., TOURNET J.-P., HUAULT G. - Coagulopathies de consommation chez l'enfant (en dehors de la période néo-natale). - Arch. Franç. Pédiat., 1971, 1,5.

30. - FISHBEIN R.H. - Purpura fulminans : an analysis of the lesion and its treatment. - J. Ped. Surg., 1969, 4, 320.

31. - FONTAN A., BATTIN J.J., HORTUREUX Y. - Syndrome de Waterhouse-Friderichsen chez un nourrisson de cinq semaines : nécrose hémorragique des surrénales. - Arch. Franç. Pédiat., 1965, 22, 115.

32. - FORSTER J.B.T., DE NATALE A., DOTTI L.B. - Determination of plasma fibrinogen by means of centrifugation after heating. - Amer. J. Clin. Path., 1959, 31, 42.

33. - GIBERT C., AMSTUTZ P., SZEKELY A-M., POSIDALO J.J. - Anomalies de l'hémostase au cours du choc infectieux chez l'homme. - Rev. Franç. Et. Clin. Biol., 1969, 14, n° 5.

34. - GOOD R.A., THOMAS L. - Studies on the generalized Schwartzman reaction with heparin. - J. Exp. Clin. Biol., 1959, 97, 871.

35. - GRAM H.C. - Anew method for the determination of the fibrin percentage in blood and plasma. - J. Biol. Chem., 1921, 49, 279.

36. - HALL W.H. - Purpura fulminans with groupe B hemolytic streptococcal endocarditis. - Arch. Intern. Med. (Chicago), 1965, 116, 594.

37. - HARDAWAY R.M. - Disseminated intra-vascular coagulation syndrome.- Arch. Surg., 1961, 83, 842.

38. - HARDAWAY R.M. - Shock and disseminated intravascular coagulation.- Thromb. Diath. Haemorrh., 1966, suupl., 20, 121.

39. - HADAWAY R.M. - Syndromes of disseminated intravascular coagulation. - C.C. Thomas ed., Springfield (Illinois), 1966.

40. - HARDAWAY R.M., JOHNSON D. - Clotting mechanism in endotoxin shock. - Arch. Int. Med., 1963, 112, 775.

41. - HARDAWAY R.M., WEISS F.H. - Intra-capillary clotting as the etiology of shock. - Arch. Surg., 1961, 81, 851.

42. - HATHAWAY W.E. - The critically ill child : disseminated intravascular coagulation. - Pediatrics, 1970, 46, 767.

43. - HATTERSLY P.G. - Purpura fulminans : complete recovery with intraveinously administrated heparin. - Amer. J. Dis. Child., 1970, 120, 467.

44. - HITZIG W.H. - Therapie mit Antikoagulantien in der Pädiatrie. - Helv. Paediat. Acta., 1964, 19, 213.

45. - HJORT P.F., RAPPAPORT S.I. - The Schwartzman reaction. Pathogenic mechanisms and clinical manifestations. - Ann. Rev. Med., 1965, 16, 135.

46. - HJORT P.F., RAPAPORT S.I., JORGENSEN L. - Purpura fulminans. Report of a case successfully treated with heparin and hydrocortisone. Review of 50 cases from the literature. - Scand. J. Haemat., 1964, 1, 169.

47. - HOLLARD D., KOLODIE L. - Hypofibrinogénie au cours des cirrhoses. Etude biologique. - Nouv. Rev. Franç. Hémat., 1968, 8, 31.

48. - INGRAM G.I.C. - The defibrination syndrome, in : recent advances in blood coagulation (POLLER L.). - Churchill ed. Londres., 1969, 263.

49. - JEUNE M., CARRON R., BEAUPERE A. - Deux cas de purpura méningococcique suraigu (clinique ment du type purpura fulminans) traités par la cortisone et guéris. - Lyon Méd., 1955, 193, 155.

50. - JOHANSSON S.A. - Studies on blood coagulation factors in a case of liver sirrhosis. Remission of the hemorrhagic tendency on treatment with heparin. - Acta Pediat. Scand., 1964, 175.

51. - JOSSO F., AMIEL J.L., BERNARD J.J., DORMONT J., DREYFUS B., NAJEAN Y., SOULIER J.P. - Est-il aujourd'hui démontré que certaines fibrinopénies aiguës traduisent des coagulations intra-vasculaires massives ? - Presse Méd., 1967, 75, 1989.

52. - JOSSO F., DOSNE A.M. - Les syndromes de défibrination expérimentaux. - Nouv. Rev. Franç. Hémat., 1969, 8, 35.

53. - KARDOS G.G. - Isoproterenol in the treatment of shock due to bacteremia with gram-negative pathogens. - New Engl. J. Med., 1966, 274, 868.

54. - KARPATKIN M. - Diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. - Ped. Clin. of North. Amer., 1971,18,23?

55. - KOCH R., CARSON H.J. - Meningococcal infections in children. - New Engl. J. Med., 1958, 258, 639.

56. - KREVANIS J.R., JACKSON D.P., CONLEY C.L., HARTMANN R.C. - The nature of hemmorhagic desorder accompagying hemolytic transfusion reaction in man. - Blood, 1957, 12, 834.

57. - LANGDELL R.D., HEDGPETH E.M.J. - A study of the role of hemolysis in the hemostatic defect of transfusion reaction. - Thromb. and Diath Humor., 1969, 3, 564.

58. - LEE WEST R., JENNINGS P.B., HARDAWAY R.M., LUNDBERG E.A. - Effect of heparin on the dicrease in blood coagulation factor activity associated with experimental endotoxemia. - Ann. Surg., 1967, 165, 351.

59. - LEMAREC B., HOREL H. - Le purpura fulminans. - La Médecine Infantile, 1972, n° 2, 159.

60. - LEVIN J., BECK E. - A re-appraisal of the role of blood coagulation and plate lets in the generalized Schwartzman phenomenon. - Thromb. Diath. Haemorrh., 1966, 15, 519.

61. - LEVIN J., CLUFF L.E. - Endotoxemia and adrenal hemorrhage. A mechanism for the Waterhouse-Friderichsen syndrome. - J. Exp. Med., 1965, 121, 247.

62. - LILLEHEI R.C., BIETZMAN R.H., MOUSAS S., BLOCK J.H. - Treatment of septic shock. - Mod. Treatm., 1967,4, 321.

63. - LILLEHEI R.C., LONGERBEAM J.K., BLOCH J.H., MANAX W.G. - The nature of irreversible shock : experimental and clinical observations. - Ann. Surg., 1964, 160, 682.

64. - LITTLE J.R. - Purpura fulminans treated successfully with anticoagulation. - J. Amer. Med. Ass., 1959, 169, 36.

65. - MAC GEHEE W.G., RAPAPORT S.I., HJORT P.F. - Intravascular coagulation in fulminant meningoccoemia. - Ann. Intern. Med., 1967, 67, 250.

66. - MAC KAY D.G. - Disseminated intravascular coagulation. An intermediary mechanism of disease. - P.B. Hoeber, New-York, 1965.

67. - MAC KAY D.G. - Therapeutic implications of disseminated intravascular coagulation. - Amer. J. Cardiol., 1967, 20, 392.

68. - MAC KAY D.G. - Progress in disseminated intravascular coagulation.- California Med., 1969, 111, 186.

69. - MAC KAY D.G., MARGARETTEN W., CSAVOSSY I. - An electron microscope study of the effects of bacterial endotoxin on the blood vascular system. - Lab. Invest., 1966, 15, 1815.

70. - MAC KAY D.G., SHAPIRO S.S. - Alterations in the blood coagulation system induced by bacterial endotoxin. - J. Exp. Med., 1958, 107, 353.

71. - MARGARETTEN W. - Local tissus damage in disseminated intravascular clotting. - Ann. J. Card., 1967, 20, 185.

72. - MARGARETTEN W., MAC ADAMS J. - An appraisal of fulminant meningococcemia with reference to the Schwartzman phenomen. - Ann. J. Med., 1958, 25, 868.

73. - MAY C.D. - Circulatory failure in fulminant meningococcal infection. An enquiry into the pathogenesis as an approach to rational therapy. - Pediatrics, 1960, 25, 316.

74. - MERSKEY C., JOHNSON A.J. - Diagnosis and treatment of intravascular coagulation. In : Proceedings of the International Symposium on Thrombosis and Embolism, Basel, Switzerland., 1965.

75. - MERSKEY C., JOHNSON A.J., PERT J.H., MOHL H. - Pathogenesis of fibrinolysis in defibrination syndrome : effect of heparin administration. - Blood, 1964, 24, 701.

76. - MIGEON C.J., KENNY T.M., HUNG W., VOORHESS M.L., LAWRENCE D., RICHARDS C. - Study of adrenal function in children with meningitis. - Pediatrics, 1967, 40, 163.

77. - OWREN P.A. - The coagulation of blood. Investigations of a new clotting factor. - Acta Med. Scand., 1947, suppl., 194.

78. - OWREN P.A. - La proconvertine. - Rev. hemat., 1952, 7, 147.

79. - PHILIPPE N., MONNET P. - Thrombopénie et coagulation intra-vasculaire disséminée. - Pédiatrie, 1969, 24, 911.

80. - RAPAPORT J.I. - Pseudomonas septicemia with intravascular clotting leading to generalized Schwartzman reaction. - New Engl. J. Med., 1964, 80, 271.

81. - RAPAPORT J.I., HJORT P.F., PATCH M.J., JEREMIC M. - Consumption of serum factors and prothrombin during intravascular clotting in rabbits. - Scand. J. Haemat., 1966, 3, 59.

82. - PATTON O.D., NEBEHAY V.G. - Multiple coagulative defects in a patient with the Waterhouse-Friderichsen syndrom. - Ann. Int. Med., 1962, 56, 627.

83. - RODRIGUEZ-ERDMANN F. - Bleeding due to increased intravascular blood coagulation. Hemorrhagic syndromes caused by consumption of blood-clotting factors (consumption-coagulopathies). - New Engl. J. Med., 1965, 273, 1370.

84. - ROSBER F., RITZ N.D. - The defibrination syndrom. - Arch. Int. Med., 1966, 117, 17.

85. - SAINT-MARTIN J. - Traitement du purpura fulminans. - Rev. Péd. 1972, 8, 391.

86. - SAINT-MARTIN J., LE BOUAR Y., HUAULT G., CLOUP M., ZACHAMER J., JOLY J.B., BEAUFILS F. - Les formes fulminantes des méningocoecies de l'enfant. Proposition d'un protocole thérapeutique. - Arch. Franç. Péd., 1972, 29, 469.

87. - SOULIER J.P. - Surveillance d'un traitement héparine. Appréciation de la dose de proiamine à injecter. - Presse Méd., 1959, 67, 2187.

88. - SOULIER J.P. - Les états de défibrination. - Nouv. Rev. Franç. Hémat., 1968, 8, 73.

89. - SOULIER J.P., LARRIEU M.J. - Etude analytique des temps de Quick allongés. Dosages de prothrombine, de proconvertine et de proaccélérine. - Sang, 1952, 23, 459.

90. - STIEHM E.R., DAMROSCH D.S. - Factors in the prognosis of meningococcal infection. Review of 63 cases with emphasis on recognition and management of the severely ill patients. - J. Ped., 1966, 68, 457.

91. - STREIFF F., LARCAN A., PETERS A. - Le syndrome de coagulation intravasculaire disséminée, coagulopathie de cosommation. Syndrome de défibrination. - Presse Méd., 1967, 75, 1885.

92. - SZEKELY A.M., AMSTUTZ P. - Coagulation intra-vasculaire et choc toxi-infectieux. - Arch. Anat. Path., 1968, 16.

93. - THIEFFRY J.C., CHARLAS J. - Méningite cérébro-spinale à méningocoque. - Rev. Prat., 1971, 21, 3909.

94. - TONZ O., AUFDERMAUR F. - Erfolgreiche Behandlung eines Waterhouse-Friderichsen Syndrome mit Héparin. - Schweiz. Med. Wschr., 1967, 97, 1611.

95. - TRUEB O., WILLI H., SIEBENMANN R., HITZIG W.H., FRICK P.G. - Purpura fulminans bey einem Neugeborenen. Ein Therapieversuch mit Anticoagulantien. - Helv. Paediat. Acta, 1964, 19, 223.

96. - VACHON F., BAZIN F. - Choc infectieux. Diagnostic clinique et traitement. - Rev. Prat., 1969, 19, 3191.

97. - VERSTRAETE M. - Diagnostic et traitement de la coagulation intravasculaire diffuse. - Sem. Hôp. Paris, 1968, 44, 636.

98. - VERSTRAETE M., VERMYLEN C., VERMYLEN J., VANDERBROUCKE J. - Excessive consumption of blood coagulation componente as cause of hemorrhagic diathesis. - Amer. J. Med., 1965, 38, 899.

99. - VILLEY R., ARDAENS M., FELLOUSE J.C. - Purpura fulminans familial.- J. Méd. Caenn., 1966, 1, 49.

100. - WADELL W.B., SALTZMAN H.A., FUSON R.L., HARRIS J. - Purpura gangrenosa treated with hyperbaric oxygenation. - J. Amer. Med. Ass., 1965, 191, 971.

101. - WEIL M.H., SHUBIN H. - Isoproterenol for the treatment of circulatory shock. - Ann. Inter. Med., 1969, 70, 638.

102. - WEIL M.H., SHUBIN H., BIDDLE M. - Shock caused by gram-négative micro-organisms. Analysis of 169 cases. - Ann. Int. Med., 1964, 60, 384.

103. - WILHELM D.J., CHERUBIN C. - Hypofibrinogenemia and thrombocytopenia with meningococcemia. - Amer. J. Dis. Child., 1967, 113, 494.

104. - [illegible] J., DELAGE J., FRANCOIS P., CAVAROC M., LAVICHON A. - Purpura fulminans post-scarlatineux avec afibrinogénie et thromboses multiples. - Arch. Franç. Péd., 1965, 22, 991.

105. - [illegible] A., SOLOMTEL C.L., CHAS T., BE[illegible] H.H., WEST M.L., Fulminant meningococcemia and disseminated intravascular coagulation. - Arch. Int. Med., 1967, 124, 55.

106. - [illegible]OL [illegible].E., DI [illegible] C.A. - Meningococcal infections at an army training center. - Amer. J. Med., 1968, 44, 243.

Vu, le Président de Thèse :

Professeur S. THIEFFRY

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur F. DELBARRE

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris :

R. MALLET